

⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-204786

⑥Int.Cl.⁴C 07 D 475/04
B 01 J 23/42
27/185

識別記号

府内整理番号

③公開 昭和60年(1985)10月16日

6664-4C
7059-4G
7059-4G

審査請求 有 発明の数 1 (全 5 頁)

④発明の名称

(6R)-テトラヒドロビオブテリン及びその関連物質の合成法

②特 願 昭59-61665

②出 願 昭59(1984)3月29日

⑦発明者 松浦 貞郎 名古屋市天白区植田山1丁目401番地

⑦発明者 杉本 隆 知立市牛田町高根30番地22

⑦発明者 村田 静昭 名古屋市名東区亀の井2丁目38 名古屋大学猪高町宿舎
401

⑦出願人 名古屋大学長

⑧代理人 弁理士 飯沼 義彦

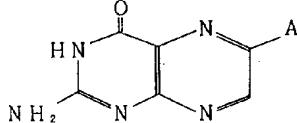
明細書

1 発明の名称

(6R)-テトラヒドロビオブテリン及び
その関連物質の合成法

2 特許請求の範囲

(1) (イ) 一般式



で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリジンを、リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒の存在下において水中で水素化し、

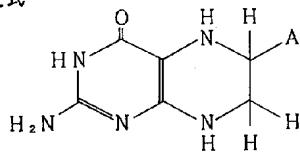
(ロ) 得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、上記水素化触媒を濾別し、
(ハ) 得られた濾液を減圧下において濃縮して水を除去し、

(ニ) 残留物にアルカノールを加えて析出する無機

塩を濾別し、

(ホ) 得られた濾液を濃縮した後アルカノールおよび濃塩酸を加えることによって、

一般式



(式中、Aは前記と同じ意味を有する)

で表わされる(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキル-5,6,7,8-テトラヒドロブテリジンを得ることを特徴とする、(6R)-テトラヒドロビオブテリン及びその関連物質の合成法。

(2) 工程(イ)中、リン酸二水素アルカリ金属が、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムまたはリン酸二水素リチウムである、特許請求の範囲第1項に記載の合成法。

(3) 工程(イ)中、水素化触媒が粉末酸化白金である、

特許請求の範囲第1項に記載の合成法。

(4) 工程(イ)が、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリジン、リン酸二水素カリウム及び粉末酸化白金に水を加えた混合物を、水素雰囲気下1~3気圧、5~40°Cにおいて0.5~5時間振とうすることにより実施される、特許請求の範囲第1項に記載の合成法。

(5) 工程(ニ)におけるアルカノールがメタノールであり、工程(ホ)におけるアルカノールが、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールである、特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の合成法。

(6) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)ブテリジンである、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の合成法。

(7) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)ブテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2-ジヒ

ドロキシプロピル)ブテリジンである、特許請求の範囲第6項に記載の合成法。

(8) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)ブテリジンである、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の合成法。

(9) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)ブテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2,3-トリヒドロキシプロピル)ブテリジンである、特許請求の範囲第8項に記載の合成法。

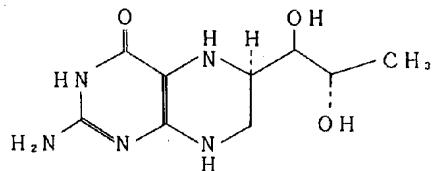
(10) 工程(イ)中、水素化に先だってアルカリ性水溶液により反応混合物をpH 7~pH 1.4に調整する、特許請求の範囲第1~9項のいずれかに記載の合成法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、(6R)-テトラヒドロビオブテリン及びその関連物質を合成するための方法に関する。

(6R)-テトラヒドロビオブテリンすなわち(6R)

-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2-ジヒドロキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロブテリジンは、芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素であるとともに、神経伝達物質ならびにホルモンとして重要なカテコールアミンおよびインドールアミンの生合成に必須の化合物であり、次の一般式で示される構造を有している。



この(6R)-テトラヒドロビオブテリンの生体内における欠損は、非定型フェニルケトン尿症、バキンソン病等の神経性疾患の原因となるものであり、最近、これらの疾患の症状が(6R)-テトラヒドロビオブテリンの投与により副作用を伴うことなく著しく改善されることが判明した。

したがって、近年、これらの疾患の治療に供する目的で、(6R)-テトラヒドロビオブテリンの効率のよ

い合成法の確立が求められている。

一般に、テトラヒドロビオブテリンは、ビオブテリンの水素化により得られるが、ブテリジン環の6位に新たな不斉中心ができるため、通常の化学的水素化では2種の異性体すなわち(6R)-ならびに(6S)-テトラヒドロビオブテリンが生成する。補酵素として作用するのは、(6R)-テトラヒドロビオブテリンのみであるので、これら2種の異性体を分離しなくてはならない。

従来、(6R)-および(6S)-テトラヒドロビオブテリンの分離には高速液体クロマトグラフィーが適用されている[S.W.Bailey and J.Ayling, *J.Biol.Chem.*, 253, 1598 (1978) 参照]が、この手段を用いて数百ミリグラムを超える試料を分離・精製することは、多大の労力と時間を要するため、実用的でない。

なお、ビオブテリンは次の一般式で表わされる構造を有している。

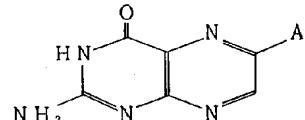
特開昭60-204786(3)

は大量の希薄な反応液から(6R)-テトラヒドロビオブテリンの分離に多大な労力を要し、得られる(6R)-テトラヒドロビオブテリンは極めて高価なものとなるため、実用上不適当である。

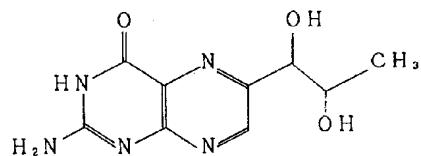
本発明は、上述のような点に鑑み、非定型フェニルケトン尿症およびバーキンソン病に使用する(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロビオブテリンならびにその関連化合物である(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキル-5,6,7,8-テトラヒドロブテリン類(アルキル:C₂-C₅)、例えば(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロネオブテリンの安価かつ簡便な大量合成法を提供することを目的とする。

このため本発明は、

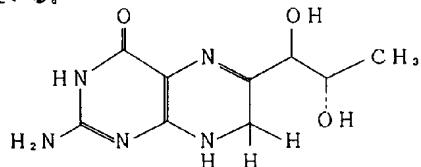
(イ) 一般式



(式中、Aは炭素数2~5のポリヒドロキシアルキル基を示す)



一方、(6R)-テトラヒドロビオブテリンは、生体内においては7,8-ジヒドロビオブテリンのジヒドロ葉酸還元酵素による水素化で生合成されている。なお、7,8-ジヒドロビオブテリンは次のような構造を有している。

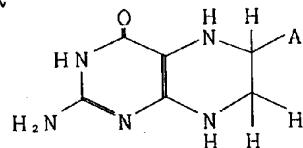


そこで、7,8-ジヒドロビオブテリンの酵素還元により(6R)-テトラヒドロビオブテリンを合成する手段[渡辺恭良、高井克治、山本和守、立岡敏雄、石黒正路、早石修、生化学5 3, 1008(1981)参照]もあるが、この手段を用いて(6R)-テトラヒドロビオブテリンを大量合成するには、使用する酵素の分離あるいは

で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリンを、リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒の存在下において水中で水素化し、

- (ロ) 得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、上記水素化触媒を濾別し、
- (ハ) 得られた濾液を減圧下において濃縮して水を除きし、
- (ニ) 残留物にアルカノールを加えて析出する無機塩を濾別し、
- (ホ) 得られた濾液にアルカノールおよび濃塩酸を加えることによって、

一般式



(式中、Aは前記と同じ意味を有する)

で表わされる(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキル-5,6,7,8-テトラ

ヒドロブテリンを得ることを特徴としている。

上記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリン(II)としては2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)ブテリン及び2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)ブテリンが特に好適である。

また、上記工程(イ)の水素化を実施するに際しては、上記リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒として、それぞれリン酸二水素カリウム及び粉末酸化白金を用い、水素雰囲気下において反応混合物を振とうすることにより実施される。各反応成分の相対的許容範囲は下記のとおりであるのが好ましい。

(重量%)

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキルブテリン(II) 1 ~ 1.5

リン酸二水素アルカリ金属 0.1 ~ 5

水素化触媒 0.1 ~ 5

水 9.8 ~ 7.5

また、水素雰囲気下における水素化反応は通常5℃

~40℃の温度、1気圧~3気圧の水素ガス圧力で、30分~300分で完了する。また水素化反応に先だって、反応混合物のpHをアルカリ性水溶液、好ましくは水酸化カリウム水溶液によりpH 7~pH 1.4に調整しておくのが円滑な水素化処理のために望ましい。

上記工程(ニ)及び(ホ)においてはアルカノールが用いられるが、それぞれメタノール及びエタノールを用いるのが好ましい。

それらの使用量については特に制限はないが、それぞれ残留物及び滤液が均一な希薄溶液となるような量を加えるのが好ましい。

上記工程(ロ)及び(ホ)で濃塩酸が用いられるが、その使用量は下記の範囲が好ましい。

工 程	濃塩酸の使用量(容量%)
(ロ)	5~10 (反応混合物基準)
(ホ)	10~40 (滤液基準)

また、工程(ホ)で得られた(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキル-5,6,7,8-テトラヒドロプロテリジン(I)それ自体当業界

において周知の方法により処理して、その酸付加塩を形成することも可能である。

次に、本発明の一実施例としてのテトラヒドロビオブテリンの合成法について説明する。

実施例：

まず、ビオブテリン結晶(融点305~310℃分解)5.0g、リン酸二水素カリウム1.83gおよび粉末酸化白金500mgに蒸留水500mlを加えた混合物を、10M水酸化カリウムによりpH 11.3に調整した後、25℃1気圧の水素雰囲気下において振とうして、この混合物に水素を吸収させた(25℃で1lの水素が吸収された)。

そして、水素を吸収した混合物に濃塩酸20mlを加え、触媒としての粉末酸化白金を0.45μmのミリボアフィルターを用いて濾別してから、その滤液(6R異性体と6S異性体との比R/S=6.21)を減圧下において70mlまで濃縮した。

ついで、濃縮された滤液にメタノール30mlを加え析出する無機塩を濾過して除去した。同様の操作を

さらに2回繰り返し無機塩を除去した後、その残液を50mlまで濃縮した。

このようにして得られた濃縮液にエタノール100mlおよび濃塩酸6mlを加えると、テトラヒドロビオブテリン結晶5.77gが析出した。(R/S=14.6)濾別したテトラヒドロビオブテリン結晶を濃塩酸20mlに加熱溶解し、エタノール50mlを加えると針状結晶(R/S=47.5)を得た。同様の操作により再結晶をもう一度行なうと、(6R)-テトラヒドロビオブテリン二塩酸塩4.69g(R/S=187, 6R-体の純度99.5%)が得られる。

収率：67重量%(ビオブテリン基準)

融点：245~246℃(分解)

元素分析値(C₉H₁₅N₅O, 2HCl 1.5H₂Oとして)：

計算値(%):C, 31.67; H, 5.91; N, 20.52

分析値(%):C, 31.30; H, 5.93; N, 20.52

比旋光度：[α]²⁵=-6.81±0.05

(C=0.67, 0.1M-HCl)

赤外吸収スペクトル(KBr錠剤)：

3200, 1660, 1570, 1320, 1064 cm⁻¹

炭素13核磁気共鳴スペクトル(0.1M DCl)：

δ 157.9, 152.7, 150.0, 120.7, 72.3,

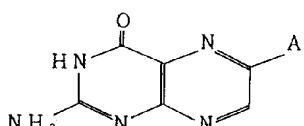
69.5, 54.8, 38.6, 20.6 ppm

以上のデータは(6R)-テトラヒドロビオブテリン二塩酸塩と実質的に一致するものであった。

なお、本発明の合成法は、(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロビオブテリンの他にブテリジンの6位側鎖に炭素数2~5のポリヒドロキシアルキル基を有するブテリジン類、例えば(6R)-L-エリスロー-5,6,7,8-テトラヒドロネオオブテリン[(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロー-1,2,3-トリヒドロキシプロピル)-ブテリジン]等の合成にも適用される。

以上詳述したように、本発明のテトラヒドロビオブテリンならびにその関連物質の合成法によれば、

一般式



(式中、Aは炭素数2～5のポリヒドロキシアルキル基を示す)

で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシー6-ポリヒドロキシアルキルブテリジンを、リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒の存在下において水中で水素化し、得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、上記水素化触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下において濃縮して水を除去し、残留物にアルカノールを加えて析出する無機塩を濾別し、得られた濾液にアルカノールおよび濃塩酸を加えるという簡素な手段で、大量の(6R)-テトラヒドロビオブテリンならびにその関連物質を極めて簡便に且つ安価に合成できるのである。

代理人 弁理士 飯沼義彦